

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.



特 許 公 報

昭和49年5月22日

特許庁長官 殿

1 発明の名称

置換酢酸誘導体の製造法

2 発明者

兵庫県尼崎市武庫豊町2の5の53の303
田 芳 徳 (ほか1名)

3 特許出願人 郵便番号 541

大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地

(193) 塩野製薬株式会社

代表者 古 利 一 雄

4 代 理 人 郵便番号 553

大阪市福島区豊洲上3丁目4番地

塩野製薬株式会社特許部(電話06-458-5861)

弁理士(4703) 岩 崎 光 隆

5 添付書類の目録

- (1) 明 細 書 / 通
(2) 委 任 状 / 通
(3) 願 書 副 本 49-058244 / 通



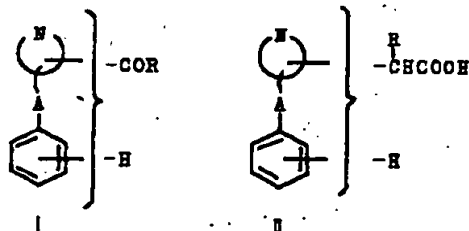
明 細 書

1 発明の名称

置換酢酸誘導体の製造法

2 特許請求の範囲

一般式Iで表わされる化合物にアルコキシメチレン三炭化水素基置換フォスホランを反応させて得られる化合物を加水分解しついで酸化して一般式IIで表わされる化合物を得ることを特徴とする置換酢酸誘導体の製造法。



(式中、Cはピリジン、ピリミジン、イミダゾール、ナトラゾールまたはチアゾールを、Rは炭化水素基を、Aは酸素、硫黄、イミノ基または炭化水素置換イミノ基を、Cおよび

① 日本国特許庁

公開特許公報

① 特開昭 50-149668

③ 公開日 昭50.(1975) 11.29

② 特願昭 49-58244

② 出願日 昭49.(1974) 5.22

審査請求 未請求 (全8頁)

庁内整理番号 5647 44

6762 44

7306 44

5647 44

② 日本分類

16 E351
16 E431
30 B4
30 C0

⑤ Int.Cl.

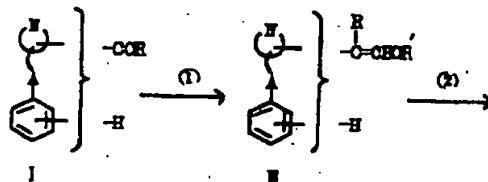
C07D277/34
C07D277/36
C07D277/38
C07D277/42
C07D213/62
C07D213/74
A61K 31/425
A61K 31/44

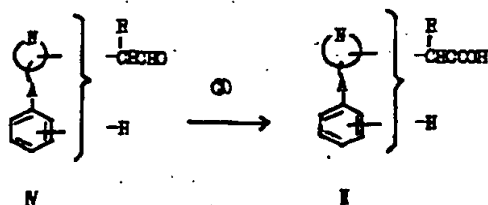
び上記ベンゼン環は反応に影響を及ぼさない1~3個の置換基を有していてもよくあるいは結合ベンゼン環または結合脂環を有していてもよく-COR基はこの結合ベンゼン環上にあつてもよい。但しCがチアゾールでない場合は、Aは酸素または硫黄を、Rは炭化水素基を、Aは酸素、硫黄、イミノ基または炭化水素置換イミノ基を、Cおよび

3 発明の詳細な説明

本発明は置換酢酸誘導体の製造法に関し、その目的は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)および鎮痛作用を示し医薬または動物薬として有用な置換酢酸誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨は次式によつて示される。





(式中、 \bigcirc はピリロン、ピリミジン、イミダゾール、テトラゾールまたはチアゾールを表わし、Rは炭化水素基を表わし、Aは酸素、硫黄、イミノ基または炭化水素置換イミノ基を表わし、 \bigcirc および上記ベンゼン環は反応に影響を及ぼさないノ〜3個の置換基を有していてもよくあるいは結合ベンゼン環または結合脂環を有していてもよく、-COOH基はこの結合ベンゼン環上にあつてもよい、Rはアルキル基を表わす。但し \bigcirc がチアゾールでない場合は、Aは酸素または硫黄を表わす。)

本発明方法は一般式Iで表わされる化合物をアルコキシメチレン三炭化水素置換フオスフオランと反応させるいわゆるウィティツヒ(Wittig)反応に付し(反応①)、得られる化合物IIを加水分

- 3 -

解させるのが通常実務的である。反応は通常不活性気流中で行われる。得られる化合物IIはついで反応②すなわち加水分解反応に付し、アルコキシメチレン基をアルデヒド基にする。この加水分解は通常エノールエーテルを加水分解する際に用いられる手段を用いることができる。例えば、酸として塩酸、硫酸、硝酸またはこれらと有機酸(例えば、酢酸)などとの混合物を用いることができ、塩基として水酸化アルカリ、炭酸アルカリなどが用いられ水あるいは含水溶液の存在下で加熱することにより実施される。生成する化合物IIは単離することなく次工程③に付すことができる。

反応③は化合物IIのアルデヒド基をカルボキシル基に変えるもので一般のアルデヒド基をカルボキシル基に変換する酸化反応に準じて行えばよい。例えば過マンガン酸カリウム、過酸化水素、酸化銀などにより水中または有機溶液中で酸化してもよいし、硝酸、クロム酸、稀硫酸と過酸化鉛、または過酸化酢酸などにより酸化してもよい。なお上記反応①、および②の工程において反応を受

特開 昭50-149688 (2)

解に付し化合物IIとした(反応②)置換酸化反応に付して目的とする置換酢酸誘導体IIを得る(反応③)ものである。

次に本発明方法の実施について詳細に記する。

反応①は通常のウィティツヒ反応に従つて行えばよく、種々のアルコキシメチレン三炭化水素置換フオスフオラン(例えば、メトキシメチレントリフェニルフオスフオラン、メトキシメチレントリ(メトキシメチル)フオスフオラン、エトキシメチレントリブチルフオスフオランなど)が原料化合物と反応条件に応じて適宜選択し使用される。例えば、上記フオスフオランにハロゲン化水素が付加したフオスフオニウム塩を使用し、有機金属(例えば、フェニルリチウム、ブチルリチウムなど)を用いてエーテル類(例えば、エーテル、ジビニルエーテル、テトラヒドロフランなど)中で必要に応じて加温下で化合物Iと反応させるか、あるいはアルカリ金属アルコキサイド(例えば、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートなど)を用いアルコキサイドと対応するアルコール中で

- 4 -

ける環上の置換基は各反応の前後に置換基を修飾することにより、最終において目的化合物を得るようにすることができる。

かくして得られた化合物IIはさらに分留、精製あるいは製剤化、その他の必要に応じて、適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど)、その他アルミニウム塩などに常法に従つて変換することができる。

本発明方法の目的化合物である置換酢酸誘導体及びその塩類は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)または鎮痛作用を示し、医薬または動物薬として有用な化合物である。

以下実施例において本発明方法の実施態様を示す。

実施例1

粉末にしたメトキシメチレントリフェニルフオスフオリウムクロライド2.324gをエーテル2×10mlに懸濁し、内温15〜20℃で1/25

メルフエニルリチウムエーテル溶液60mlを滴下後、5℃で15分間かきまぜる。ユーフェノキシ-5-アセチルピリジン214gのエーテル溶液140mlを30分で滴下後室温で14時間かきまぜる。不溶物を除去し母液に氷水を注ぎエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去し残液126.2gをシリカゲルカラムクロマトに付す。ベンゼン/酢酸エチル(30:1)溶出部を減圧蒸留するとmp 147~149℃のユーフェノキシ-5-(1-メチル-2-メトキシビニル)ピリジン14.2gを得る。

元素分析 $C_{17}H_{15}O_2$ として
計算値: C, 74.66; H, 5.37; N, 5.89

実験値: C, 74.94; H, 5.37; N, 5.79

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ 1658, 1590

NMR δ (CDCl₃) 1.88, 1.95 (3H, d), 1.367, 3.70 (3H, s), 4.12, 4.33 (3H, q)

本品14.2gを25%塩酸50mlに加え、窒素気流中一夜かきまぜた後反応液にベンゼン10mlを入れ窒素気流中過マンガン酸カリウム13gの水

溶液30mlを20分で滴下さらに室温で10分間かきまぜた後不溶物を除去し母液を炭酸水素ナトリウムでpH 3~4としてエーテルで抽出する。抽出液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し10%塩酸でpH 4とした後エーテルで再び抽出する。抽出液を水洗、乾燥し溶媒を留去する。残液610mgをベンゼン/石油エーテルで再結晶するとmp 87~90℃のユーフェノキシ-5-(1-メチル-2-メトキシビニル)プロピオン酸210mgを得る。本品は他の方法により調製された標品と同一とされた。

実施例2

以下実施例1と同様にして下記の化合物を得る。なお、下記表中で用いられる略号は下記の意味を表わし、A欄において例えばユー0はピリジン環の2位がエーテル結合していることを表わし、X₁, X₂, Y₁, Y₂およびY₃欄において例えば4-Clはクロルが母核の4位を置換していることを表わす。

Me:メチル基 Me:メトキシ基 Et:エチル基

Iso-Bu:イソブチル基 Ac:アセチル基 An:アニリノ基

CH₂-C:シクロプロピルメチル基

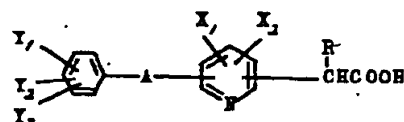
-7-

Ca(nH₂O):カルシウム塩(n水和物を表わす)

Al:アルミニウム塩 d:分解点

(以下余白)

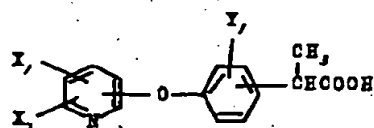
-8-



実施例 No.	R -CHCOOH の位置	R - A -	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	mp(°C)
2	3	Me 5-0	H	H	H	H	H	133~135
3	4	Me 2-0	H	H	4-Cl	H	H	119~120d
4	4	Me 2-0	H	H	H	H	H	98~99d
5	4	Me 2-0	H	H	2-Cl	H	H	107.5~108.5d
6	4	Me 2-0	H	H	3-Cl	H	H	84~85d
7	3	Me 2-0	H	H	4-Cl	H	H	110~111
8	3	Me 2-0	H	H	H	H	H	94~95
9	3	Me 4-0	H	H	4-Cl	H	H	114~115
10	2	Me 4-0	H	H	H	H	H	Ca(2H ₂ O)/135~136
11	2	Me 4-0	H	H	4-Cl	H	H	Ca(2H ₂ O)/80~81d
12	4	Me 2-S	H	H	4-Cl	H	H	Δ64~65
13	4	Me 2-0	H	H	4-Met.	H	H	129~130d
14	4	Me 2-0	H	H	4-Me	H	H	101~102d
15	3	Me 4-S	H	H	H	H	H	114.5~115.5
16	3	Me 4-0	H	H	4-Me	H	H	98~99
17	4	Me 2-S	H	H	H	H	H	Ca(3/2H ₂ O)/140~141
18	3	Me 4-0	H	H	4-Met	H	H	Ca(1/2H ₂ O)/155
19	4	Et 2-0	H	H	4-Cl	H	H	92~93
20	3	Me 4-0	H	H	3-Cl	H	H	106~107
21	4	Me 2-0	H	H	4-CN	H	H	103~104d
22	3	Et 4-0	H	H	4-Cl	H	H	Δ6236
23	4	Me 2-0	H	H	4-COOH	H	H	154~156d
24	4	Me 2-0	H	H	3-Cl	H	H	Ca(2H ₂ O)/155~157
25	3	Me 4-S	H	H	4-Cl	H	H	Ca(H ₂ O)/150
26	4	Me 2-0	H	H	4-CONH ₂	H	H	160~162 (発泡) 200~201
27	4	Me 2-0	H	H	4-OH	H	H	Ca(4H ₂ O)/187~189
28	4	Me 2-0	H	H	4-OAc	H	H	Ca(2H ₂ O)/132~133
29	3	Me 4-0	H	H	4-OAc	H	H	Ca(4H ₂ O)/145
30	3	Me 4-0	H	H	4-OH	H	H	Ca(H ₂ O)205
31	4	Me 2-0	H	H	4-NO ₂	H	H	115~116d
32	4	Me 2-0	H	H	4-NH ₂	H	H	132~133d
33	4	Me 2-0	H	H	4-NHAc	H	H	142~143d
34	4	Me 2-0	H	H	4-NHCOEt	H	H	136~137d

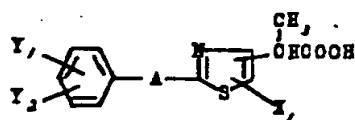
実例 No.	R -COOH の位置	R	-A-	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	mp(°C)
35	4	Me	2-O	H	H	4-HCO ₂ Me	H	H	106~108d
36	3	Me	4-O	H	H	4-Hr	H	H	119~120
37	4	Me	2-O	H	H	2,4-ベンゾ	H		138~139d
38	3	Me	4-O	H	H	4-CN	H	H	120~121
39	3	Me	4-O	4-Me	H	H	H	H	135~136
40	3	Me	4-O	2-Me	H	H	H	H	92~93
41	3	Me	4-O	H	H	2-Me	3-Me	H	115~116
42	3	Me	4-O	H	H	2-C ₆	H	H	96~97
43	3	Me	4-O	H	H	2-Me	H	H	65~67
44	3	Me	4-O	H	H	3-Me	H	H	81~82
45	3	Me	4-O	H	H	3-Me	5-Me	H	120~121
46	3	Me	4-O	H	H	3-Me	4-Me	H	90~91
47	3	Me	4-O	H	H	H	H	H	145~146
48	3	Me	4-O	H	H	4-Iso-Bu	H	H	77~78
49	4	Me	2-O	H	H	2-Me	3-Me	H	86~87d
50	3	Me	4-O	3-Me	H	H	H	H	107~108
51	3	Me	4-O	H	H	2-Me	5-Me	H	Ca(2H ₂ O)/75d
52	3	Me	4-O	H	H	2-Me	4-Me	H	Ca(2H ₂ O)/89d
53	3	Me	4-O	H	H	2-Me	4-Me	H	Ca(1.5H ₂ O)/202d
54	4	Me	2-O	H	H	3-Me	4-Me	H	123~124d
55	4	Me	2-O	H	H	3-Me	5-Me	H	103~104d
56	3	Me	4-O	H	H	2-Me	3-Me	5-Me	128~129
57	3	Me	4-O	H	H	2-Me	4-Me	5-Me	113~114
58	3	Me	4-O	H	H	3-Me	4-Me	5-Me	155~156
59	3	Me	4-O	H	H	2-Me	4-Me	4-Me	135~136
60	3	Me	4-O	H	H	2,4-(CH ₃) ₂ -	H	Ca(1.5H ₂ O)/69d	
61	4	Me	2-O	H	H	2-Me	3-Me	5-Me	125~126d
62	4	Me	2-O	H	H	3-Me	4-Me	5-Me	126~127d
63	3	Me	4-O	H	H	2,3-(CH ₃) ₂ -	H	Ca(1.5H ₂ O)/69~66d	
64	3	Me	4-O	H	H	2,4-ベンゾ	H		120.5~121.5
65	3	Me	4-O	H	H	2,3-ベンゾ	H		131~132
66	3	Me	4-O	4-Me	5-Me	H	H	H	148~149
67	4	Me	2-O	2,4-ベンゾ	H	H	H	Ca(1.5H ₂ O)/216~217	
68	3	Me	4-O	4,5-ベンゾ	H	H	H		122~123
69	3	Me	4-O	4,5-(CH ₃) ₂ -	H	H	H		151~152
70	3	Me	4-O	H	H	2,4-(CH ₃) ₂ -	H		122.5~123.5

実施例 No.	R -CHCOOH の位置	R	-A-	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	mp(°C)
71	3	Me	4-O	H	H	3-Met	H	H	62.5~70.5
72	3	Me	4-O	2-Me	4-Me	H	H	H	Ca(1.5H ₂ O)2/8d
73	3	Me	4-O	H	H	4-OH	H	H	167~169
74	3	Me	4-O	H	H	4-AcO	H	H	161~162

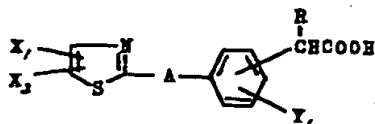


実施例 No.	X ₁	X ₂	フェノキシ基 の位置	Y ₁	R -CHCOOH の位置	mp(°C)
75	H	H	2	H	3	76~77
76	H	H	2	H	4	129~130
77	5-CH ₃	H	2	H	4	178~200
78	5-COOH ₂	H	2	H	4	211~212
79	H	H	3	H	4	130~131
80	H	H	4	H	4	180~181
81	3,4-(CH ₃) ₂	-	2	H	4	166~167
82	3,4-ベンゾ	-	2	H	4	145~147
83	3-Me	4-Me	2	H	4	155.5~156
84	4-Me	5-Me	2	H	4	142~143
85	4-Me	H	2	H	4	123~124
86	6-Me	H	2	H	4	Ca(H ₂ O)273~275
87	3-Br	H	2	H	4	137~138
88	2-Me	H	4	H	4	152~153
89	5-Me	H	2	H	4	132~134
90	3-Me	H	2	H	4	121~122
91	H	H	2	2-Me	4	107~108
92	H	H	2	2-Met	4	Ca(4H ₂ O)158d
93	※1	H	2	H	4	136~138

※1 5-CHCH₂COOH



実施例 No.	Y ₁	Y ₂	A	X ₁	CH ₂ - CH(COOH) の位置	mp(°C)
94	H	H	O	4-Me	5	110~111
95	2-Me	3-Me	O	4-Me	5	142~143
96	3-CF ₃	H	O	4-Me	5	Ca(2.5H ₂ O)/106d
97	4-Me	H	O	4-Me	5	118, Ca(2.5H ₂ O)/146d
98	4-Cl	H	O	4-Me	5	93~94, Ca(2.5H ₂ O)/133
99	H	H	S	4-Me	5	128~130
100	H	H	O	H	5	Ca(2.5H ₂ O)/169~170d
101	4-Cl	H	O	H	5	Ca(H ₂ O)/145d
102	H	H	NH	4-Me	5	145d
103	3-CF ₃	H	NH	4-Me	5	195d
104	H	H	O	H	4	Ca(2.5H ₂ O)/142d
105	H	H	O	5-Me	4	Ca(2.5H ₂ O)/142d
106	4-Cl	H	O	H	4	Ca(2.5H ₂ O)/133~135d
107	4-Cl	H	O	5-Me	4	Ca(2.5H ₂ O)/134~136
108	H	H	N-Me	H	4	79~80d
109	H	H	N-Me	4-Me	5	141~142
110	H	H	N-79d	4-Me	5	106~107
111	H	H	N-CH ₂ -4	4-Me	5	120~121
112	H	H	N-Me	H	5	198~200
113	H	H	N-79d	H	5	134~135
114	H	H	N-CH ₂ -4	H	4	Ca(3H ₂ O)/180~183
115	H	H	N-79d	H	4	Ca(H ₂ O)/120~125d
116	H	H	N-79d	H	4	Ca(2H ₂ O)/173~178d



実施例 系	X ₁	X ₂	A	Y ₁	R -CH(R)COOH の位置	R	mp(°C)
117	H	H	O	H	*	Me	119~120
118	p-Me	p-Me	O	H	*	Me	122~124
119	p-Me	H	O	H	*	Me	87~88
120	H	H	O	2-Met	*	Me	Ca(H ₂ O)/75d
121	H	H	O	H	*	アリル	Ca(H ₂ O)/134d
122	H	H	O	H	3	Me	88~89
123	H	H	H-Me	H	*	Me	123~124
124	H	H	H-アリル	H	*	Me	118~119
125	H	H	O	H	*	Et	113~116
126	H	H	O	H	*	ベンジル	121~122
127	H	H	O	H	*	※2	99~100
128	H	H	O	H	*	※3	111~112
129	H	H	O	H	*	-CH ₂ -	85~86
130	H	H	O	2-Me	*	Me	93~94

※2 -CH₂C≡CH

※3 -CH₂CCH₃=CH₂

- 14 -

実施例 131~134

実施例 1 と同様にして下記の化合物を得る。

ユ-〔4-(2-ピリジルオキシ)-ユ-ナフチル〕プロピオン酸、mp 197~198°C。

ユ-〔4-(1-フェニル-1,2,3,4-テトラゾリルオキシ)フェニル〕プロピオン酸、mp 163~164°C。

ユ-〔4-(2-ピリミジルオキシ)フェニル〕プロピオン酸、mp 174~175°C。

ユ-〔4-(1-メチル-2-ベンズイミダゾイルオキシ)フェニル〕プロピオン酸、mp 184~185°C。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁護士 岩崎 光雄

4 前記以外の発明者

サカイゲンシヨウドオリ
大阪府堺市三条通 2 の 5
オカダ ケツ オ
岡田 哲夫

特許法第17条の2による補正の掲載

昭和49年特許願第58244号(特開昭50-149668号 昭和50年11月29日発行公開特許公報50-1497号掲載)については特許法第17条の2による補正があったので下記の通り掲載する。

庁内整理番号	日本分類
6762 44	16 E351
7306 44	16 E431
5647 44	30 B4
5647 44	30 C0

手 続 補 正

（意見書に代えて）

昭和53年11月19日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示 昭和49年特許願第58244号

2. 発明の名称

置換酢酸誘導体の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4. 代理人

住所 大阪市福島区荒洲5丁目1番4号

塩野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁護士(6703) 岩 崎 光 雄

1. 拒絶理由通知の日付 昭和 年 月 日

よ補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

よ補正の内容

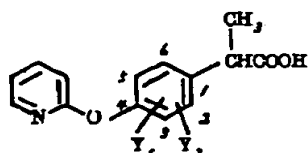
(1) 明細書8頁11行目の「実施例2」を「実施例2-130」に訂正する。

(2) 同書12頁実施例7のI欄の「3-Br」を「5-Br」に訂正する。

(3) 同書15頁の実施例131～134の次に下記の実施例135～169を追加する。

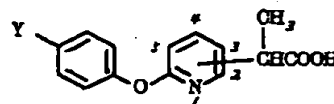
「実施例135～169

実施例1と同様に反応操作し、下記の化合物を得る。



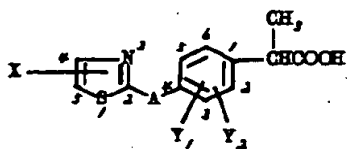
(以下余白)

実施例 No.	Y	Y ₂	mp(°C)
135	2-Me	H	150~151
136	3-Cl	H	98~99
137	2-Cl	H	145~146
138	3-Cl	5-Cl	127~128



実施例 No.	Y	Y ₂	mp(°C)
139	1-Pr	3	89~91
140	Pr	3	81.5~82.5
141	t-Bu	3	112~113
142	s-Bu	3	67~71
143	Bu	3	Ca·H ₂ O 140~142
144	i-Bu	3	Ca 114~119(d)

※ プロピオン酸残基の置換位置



実施例 系	X	A	Y ₁	Y ₂	mp(°C)
145	H	O	2-Me	H	120~121
146	H	O	3-C ₆ H ₅	H	115~116
147	H	O	2-C ₆ H ₅	H	86~87
148	H	N-Me	3-C ₆ H ₅	H	Ca·4H ₂ O 175~178
149	H	S	H	H	85~87
150	H	O	2-C ₆ H ₅	3-Me	147~148
151	H	O	3-F	H	107~108
152	H	O	2-Me	5-C ₆ H ₅	130~131
153	H	NH	3-C ₆ H ₅	H	144~145
154	4-Me	NH	2-C ₆ H ₅	H	185~188
155	4-Me	NH	3-F	H	163~164
156	4-Me	NH	2-F	H	202~204
157	H	NH	2-F	H	190~191.5
158	H	NH	3-C ₆ H ₅	5-C ₆ H ₅	177~178

159	4-Me	N-Me	3-C ₆ H ₅	5-C ₆ H ₅	138~139
160	4-Me	NH	3-Me	H	201~202
161	H	N-Me	3-C ₆ H ₅	5-C ₆ H ₅	180~181
162	H	N-Me	2-F	H	111~112.5
163	H	O	2-F	H	74~75
164	H	NH	3-F	H	160~161
165	H	N-Me	2-Me	H	165~166
166	H	N-Me	3-F	H	98~100
167	H	NH	2-C ₆ H ₅	H	174~175
168	H	NH	2-Me	H	160~161.5
169	H	N-Me	2-C ₆ H ₅	H	141~142

各表中の略号は以下の意味を表わす。

i-Pr:イソプロピル基 Pr:プロピル基

t-Bu:t-ブチル基 s-Bu:sec-ブチル基

i-Bu:イソブチル基。その他の略号は前記の意味を表わす。

以 上